Aus der Abteilung
Allgemeine Psychiatrie mit Poliklinik
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. H. Heimann
der Nervenklinik der Universität Tübingen

Computertomographische Untersuchungen an Patienten mit Tardiver Dyskinesie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Ioannis Themelis
aus Thessaloniki

1983

UNIV.
LEIDEN

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547612_0066

Aus der Abteilung
Allgemeine Psychiatrie mit Poliklinik
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. H. Heimann
der Nervenklinik der Universität Tübingen

Computertomographische Untersuchungen an Patienten mit Tardiver Dyskinesie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Ioannis Themelis
aus Thessaloniki

1983

Dekan: Professor Dr. W. Frommhold
1. Berichterstatter: Professor Dr. H. Heimann
2. Berichterstatter: Professor Dr. K. Voigt

REFO-DRUCK HANS VOGLER TÜBINGEN

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung..... 1

II. Spätdyskinesien..... 3

III. Methodik..... 11

IV. Ergebnisse..... 16

V. Diskussion..... 19

Abbildungen und Tabellen..... 24

Literatur..... 34

I. Einleitung

Die neuroleptisch induzierte Tardive Dyskinesie (TD; Synonym: Spätdyskinesie) ist ein Syndrom von größter klinischer, theoretischer und therapeutischer Bedeutung. Es besteht eine erhebliche Kontroverse darüber, ob neben der Langzeiteinnahme von Neuroleptika noch andere äthiologische Faktoren wirksam sind. Es gibt Untersucher, die als Bedingung für das Auftreten von Spätdyskinesien eine hirnorganische Vorschädigung fordern. Die in der Literatur vorliegenden Befunde sind jedoch sehr widersprüchlich. So finden Famuyiwa und Mitarbeiter (1979) bei einer Gruppe von Patienten mit Spätdyskinesien neben gehäuften Demenzen mehr Abnormalitäten im CT-Scan, der allerdings nur qualitativ beurteilt wurde, als bei einer Vergleichsgruppe, die ebenfalls chronisch mit Neuroleptika behandelt wurden, ohne, daß es zum Auftreten einer TD gekommen wäre. Demgegenüber fanden Jeste und Mitarbeiter (1980) bei einer CT-Untersuchung an 12 älteren Patienten mit Spätdyskinesien zwar Unterschiede gegenüber gematchten Kontrollen, die jedoch nicht die Signifikanzgrenze erreichten. Bei der Durchsicht der Literatur fällt auf, daß die CT-

UNIV. LEIPZIG BIBL.

Untersuchungen an relativ kleinen Fallzahlen (zwischen 10 und 20 Patienten) durchgeführt wurden. Um eine größere Aussagefähigkeit zu erzielen, wurde deshalb eine Studie an 30 Patienten mit einer manifesten Tardiven Dyskinesie und altersgematchten Kontrollpatienten mit vergleichbarer Behandlungsdauer ohne Spätdyskinesie-Zeichen geplant.

II. Spätdyskinesien

1. Geschichtliches

Etwa fünf Jahre nach Einführung der Neuroleptika-Behandlung wurde von Schönecker (1957) das klinische Bild der "Späten Extrapyramidalen Hyperkinesen" beschrieben und von anderen europäischen und anglo-amerikanischen Autoren bestätigt. Uhrbrand und Faurbye (1960) beschrieben anhand von 33 Fällen das Krankheitsbild ausführlich und prägten den Begriff der Tardiven Dyskinesie (TD). Im deutschen Sprachraum haben sich Haddenbrock (1964), Degkwitz und Luxenburger (1965), Degkwitz et al. (1967) sowie Heinrich et al. (1968) und Hippius u. Lange (1970) ausführlich mit diesem Syndrom beschäftigt.

2. Symptombeschreibung

Kennzeichnend sind unwillkürliche Bewegungen im Gesichtsbereich, d.h. in der vom Nervus facialis versorgten mimischen Muskulatur, sowie Zungenbewegungen, Bewegungen der Nacken-, Schulter- und Halsmuskulatur bis hin zu Bewegungen der Rumpf- und Extremitätenmuskulatur. Die Dyskinesien können choreatiform, athetoid oder ballistisch ausgeformt sein; häufig besteht lediglich eine

sehr diskrete, oft vom Patienten und Therapeuten nicht bemerkte Unruhe im perioralen Bereich. In stärker ausgeprägten Fällen finden sich Schmatz-, Kau- und Schluckbewegungen, sowie stereotypes Herausstrecken oder Wälzen der Zunge und grimassierende Verzerrung der mimischen Muskulatur. Desweiteren können Dystonien der Schultermuskulatur, wurfartiges Schleudern der Arme oder Wippen des Rumpfes beobachtet werden. Selten, jedoch klinisch bedeutsam sind Fälle, bei denen die Atemmuskulatur betroffen ist, was sogar zu lebensbedrohlichen Zuständen führen kann. Als charakteristisch gilt die Sterotypie der beschriebenen Symptome, ihr Aufhören im Schlaf sowie ihre Abschwächung bei besonderer Aufmerksamkeit auf das Symptom. Hingegen wird die TD verstärkt bei Willkürinnervation von entfernteren, nicht betroffenen Muskelgruppen (Zeichnen, Schreiben); ebenfalls wird eine Symptomverstärkung häufig bei erneuter Aktivierung der Psychose beschrieben.

3. Epidemiologie

Bei den Angaben zur Häufigkeit ist die Streubreite in der Literatur bemerkenswert. In einer Übersicht von 19 verschiedenen Studien, bei denen insgesamt mehr als 20 000 Patienten erfaßt wurden, fand Crane (1973) Prävalenzraten von 0.5% - 39%. Vergleichbare Zahlen finden sich auch in der deutschsprachigen Literatur. Haddenbrock (1966) fand eine Prävalenzrate von nur 3%, wohingegen Hippius und Lange (1970) Werte von 34.4% ermittelten.

Erschwert wird die epidemiologische Forschung durch die Tatsache, daß dyskinesieartige Bewegungsstörungen auch schon bei Schizophrenen in der vorneuroleptischen Ära gesehen wurden, wie unter anderem in den Lehrbüchern von Kraepelin und Bleuler beschrieben. Darüberhinaus werden derartige Symptome noch bei alten Menschen als eigenständiges Krankheitssyndrom (Altersdyskinesien) abgegrenzt und werden vermehrt bei Patienten mit cerebrovaskulären Erkrankungen beobachtet, ohne daß eine Neuroleptikatherapie vorausgegangen ist.

Über prädisponierende Faktoren gibt es bisjetzt keine einheitliche Meinungen; gesichert ist lediglich, daß das Alter eine gewichtige Rolle spielt. Nach Crane (1974) tritt die TD selten vor dem

40. Lebensjahr auf und nimmt ab dem 55. Lebensjahr sprunghaft zu. Über das Geschlecht als prädisponierenden Faktor liegen sehr widersprüchliche Angaben vor; dasselbe gilt für die chemische Struktur des Neuroleptikums.

4. Systematik

Eine einheitliche systematische Ordnung der motorischen Syndrome, die nach Langzeit-Neuroleptika-Behandlung auftreten, liegt noch nicht vor.
Seeler und Kulhanek (1980) fassen den gesamten Komplex der Spätsyndrome zusammen und teilen auf in

a) Späte Extrapyramidale Hyperkinesen
b) Tardive Dystonie
c) das "Pisa"-Syndrom (Verdrehung und Neigung des Rumpfes)

Eine andere Einteilung wird von Villeneuve (1972) vorgeschlagen, der vier Formen der Spätdyskinesie differenziert:

Typ 1: die choreo-athetoide Form
Typ 2: die bucco-linguale Form
Typ 3: die bucco-linguo-mastikatorische Form
Typ 4: das sogenannte Rabbit-Syndrom.

Eine weitere Einteilung von Degkwitz et al. (1967) geht vom Schweregrad der Symptomatik aus.

5. Differentialdiagnose

Bei der Diagnosestellung müssen fogende Krankheitsbilder und Symptome ausgeschlossen werden.

a) die Dyskinesien, die nach abruptem Absetzen der Neuroleptika auftreten und dadurch gekennzeichnet sind, daß sie nur vorübergehend (einige Tage bis Wochen) andauern,
b) Bewegungsstereotypie bei der Schizophrenie selbst,
c) Orale Dyskinesien bei mangelhafter zahnärztlicher und prothetischer Versorgung,
d) Fokale Dystonien (z.B. Meige's Syndrom),
e) Chorea Huntington,
f) Gilles-de-la-Tourettes-Syndrom,
g) Morbus Wilson,
h) Morbus Fahr,
i) Postanoxische und Postenzephalitische Extrapyramidale Syndrome,
j) Tabletten- und Drogeninduzierte Dyskinesien (z.B. L-Dopa, Amphetamine, Anticholinergika, Antidepressiva, Lithium, Phenytoin),
k) ZNS-Komplikationen bei systemischen metabolischen Störungen (Leber- und Nierenerkrankungen, Hyperthyreose usw.)
l) Hirntumoren, insbesondere des Talamus und der Basalganglien.

6. Theorien zur Pathophysiologie

Der langandauernde Verlauf und das oft irreversible klinische Bild lassen vermuten, daß es sich bei der TD um permanente strukturelle Veränderungen des ZNS handelt.

Neuropathologische Studien haben indessen auf der histologischen Ebene widersprüchliche Ergebnisse erbracht (Hunter, 1968; Christensen et al., 1970; Jellinger, 1977). Bislang wird auf der biochemischen Ebene eine Störung in der Transmitterfunktion vermutet. Folgende Funktionsstörungen werden diskutiert:

a) Dopamin-Überfunktion

Eine der gesichertsten pathogenetischen Vorstellungen der TD ist die Dopamin-Hypersensitivitäts-Hypothese (Carlson, 1970). Nach chronischer Blockade der postsynaptischen Dopamin-Rezeptoren durch die Neuroleptika kommt es zu einer Vermehrung der Dopamin-Bindungsstellen mit der Konsequenz einer Überfunktion dieser Strukturen im Striatum; die Tatsache, daß eine Dopamin-Überfunktion zu abnormen unwillkürlichen Bewegungen führt, ist aus der L-Dopa-Therapie (insbesondere im Falle von Überdosierungen) klinisch hinlänglich bekannt.

Diese Theorie wird auch durch die klinische Erfahrung gestützt, daß bei Dosiserhöhung der Neu-

roleptika sich die Spätdyskinesien vorübergehend zurückbilden.

b) Cholinerge Unterfunktion:

Für eine Mitbeteiligung des cholinergen Systems sprechen unter anderem tierexperimentelle Ergebnisse von Sethy (1979), der bei langfristiger Neuroleptika-Gabe eine Verminderung des Acetylcholin-Umsatzes im Striatum feststellte. Zudem fanden Gianutsos und Lal (1976) eine verminderte Rezeptorempfindlichkeit dieses Transmittersystems. Klinische Befunde zeigen, daß Anticholinergika die TD in den meisten Fällen verschlimmern oder sogar aus der Latenz heben können.

c) Andere Transmittersysteme

Das GABA-System wirkt modulierend auf das Dopamin-System; ob hier eine pathophysiologische Störung vorliegt und somit therapeutisch angegangen werden kann, ist bislang noch ungenügend untersucht worden.

7. Untersuchungsmethoden

Eine vergleichende und quantifizierende Untersuchung der TD stößt auf verschiedene Schwierigkeiten. Zum Beispiel besteht eine beträchtliche Variation der abnormen Bewegungsmuster in Abhängigkeit vom Tages-

rhythmus, vom Aktivitätsniveau und von der emotionalen Belastung des Patienten. Infolgedessen werden in der Literatur verschiedene quantifizierende Methoden vorgeschlagen. Eine ausführliche Übersicht über die einzelnen Meßmethoden geben Gardos et al. (1977). Grundsätzlich können drei Methoden unterschieden werden:

a) der globale klinische Eindruck, mit Unterteilung nach Schweregraden,
b) die Frequenzzählmethode (Zählung der Anzahl der Bewegungen)
c) die Differenzierung der Bewegung nach der somatotopischen Lokalisation.

Selbstverständlich können diese einzelnen Methoden kombiniert werden.

III. Methodik

1. Auswahl der Patienten

Es wurden insgesamt 58 Patienten psychiatrisch, neurologisch, testpsychologisch und neuroradiologisch untersucht.

Sämtliche Patienten sind Langzeitinsassen des Psychiatrischen Krankenhauses Rottenmünster.

An 29 Patienten mit mäßig bis schwer ausgeprägter Spätdyskinesie erfolgte eine Untersuchung nach der Methode von Gerlach (1976) sowie nach einer Skala für abnorme unwillkürliche Bewegungen (SKAUB, englisch: AIMS = abnormal involuntary movements scale). Es wurde für jeden Patienten ein alters- und geschlechtsgematchter Partner ohne Zeichen einer Spätdyskinesie mit vergleichbarer Neuroleptika-Behandlung in derselben Weise untersucht.

Zur testpsychologischen Untersuchung wurde der Benton-Test herangezogen; die Tests erfolgten in der Psychologischen Abteilung des Psychiatrischen Krankenhauses Rottenmünster.

Die neuroradiologische Untersuchung wurde an einem Computertomographen der Firma Siemens (Sireton 2000) durchgeführt. Wir fertigten pro Patienten 5 bis 6 Schichten an. Die Auswertung der spezifi-

schen Parameter erfolgte an einem PDP-Rechner mit entsprechenden Programmen der Firma Siemens (Evaluskop, Version C). Bei einigen Patienten wurde vor der computertomographischen Untersuchung eine milde Sedierung (mit 10 mg Tranxilium^{R} i.m.) durchgeführt, um die bestehende Ängstlichkeit der Patienten zu reduzieren. Desweiteren erfolgte einige Tage vor der Untersuchung eine geringfügige Dosiserhöhung der Neuroleptika mit dem Ziele einer Minderung der dyskinetischen Phänomene, wodurch es erleichtert wurde, bewegungsartefaktfreie Aufnahmen zu erreichen.

2. Neuroradiologische Untersuchung

Als Bezugsebene diente die Orbitomeatallinie. Wir begannen üblicherweise mit der Schicht 0, die in der Orbitomeatallinie liegt. Routinemäßig gingen wir jeweils 10 mm nach apikal.

Wir stellten dabei folgende Strukturen, wo notwendig mit Zwischenschichten, dar (siehe Abb. 1 u. 2):

a) die maximale Weite des III. Ventrikels,

b) das Caput Nuclei Caudati,

c) den Nucleus Lentiformis,

d) die maximale Ausdehnung der Vorderhörner sowie der minimale Abstand bei den Nuclei caudati,

e) die maximale Weite der Seitenventrikel im Bereich der Cella Media. (In dieser Schicht wurde auch die Anzahl der sichtbaren Sulci ermittelt.)

Sämtliche Distanzmessungen wurden mittels eines Kursors mit dem dafür vorhandenen Programm des Evaluskops, das die entsprechenden Distanzen in Millimeter darstellte, durchgeführt.

Zur Flächenmessung verwendeten wir ein ebenfalls vorhandenes Programm (ROI Area), das uns die Flächen der mit dem Kursor umfahrenen Strukturen in Quadratmillimeter ausgab.

In der Schicht 38 (≙40mm) wurde nach Meese et al. (1976) das Verhältnis zwischen biparietalen äußeren Schädeldurchmesser und kleinsten Abstand der Cella Mediae bestimmt.

Weiter wurde nach der Methode von Neophytides et al. (1979) in der entsprechenden Schicht das Verhältnis zwischen der größten bifrontalen Distanz der Vorderhornabschnitte und der kürzesten Distanz zwischen den Nuclei Caudati errechnet.

Die oben genannten Messungen wurden blind, d.h. ohne Kenntnis der Individualdaten und der Gruppenzugehörigkeit durchgeführt.

3. Neurologische Untersuchung

Die Probanden wurden nach dem AIMS-Schema (SKAUB) untersucht und entsprechend bewertet. Der durchschnittliche Wert der Dyskinesie-Patienten betrug 15.66± 3.29 . Es handelt sich somit bei dem größten Teil der Dyskinesie-Patienten um mäßig bis schwer ausgeprägte Fälle. Parallel zur AIMS-Untersuchung (SKAUB) wurde auch das somatotopische Verteilungsmuster erfaßt. Dabei fand sich, daß 14 Dyskinesie-Patienten neben orofacialen Dyskinesien auch unwillkürliche Extremitäten- bzw. Rumpfbewegungen zeigten (siehe Tab. 1).

4. Testpsychologische Untersuchungen

Es wurde der Benton-Test (Instruktion C) benutzt. Die Auswertung erfolgte nach der Anzahl der richtigen Reproduktionen. Der Verlauf der Untersuchung zeigte, daß eine differenziertere Auswertung infolge der insgesamt schlechten Leistung der Patienten nicht sinnvoll war. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle dargestellt, wobei TD "Patienten mit Tardiver Dyskinesie" und C "Vergleichspersonen" darstellen.

Bewertung	TD	C
durchschnittlich	1	3
unterdurchschnittlich	1	7
Grenzbereich	1	4
gestörte Leistung	4	6
stark gestörte Leistung	22	9

IV. Ergebnisse

1. Neuroradiologische Messungen

Die neuroradiologischen Meßergebnisse

a) des weitesten Abstandes der Frontalhörner (FH),

b) des kürzesten Abstandes beider Vorderhörner (welche Auskunft über eine eventuelle Substanzminderung des Nucleus Caudatus geben; CC),

c) der Weite des III. Ventrikels (III.V.),

d) des maximalen Abstandes der Seitenventrikel im Cella-Media-Bereich (CM),

e) des biparietalen Durchmessers (BP),

f) der Flächen in folgenden Strukturen:

- Nucleus Caudatus (CD)
- Nucleus Lentiformis (CLP)

g) der Bestimmung der in Schnittebene 38 sichtbaren Sulci

sind in Tabelle 2 für die TD-Patienten sowie in Tabelle 3 für die Kontrollpersonen dargestellt

2. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung zeigte signifikante Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen bei verschiedenen Parametern.

Beim kürzesten Abstand beider Vorderhörner fand

sich bei den Patienten mit TD eine mittlere Distanz von 17.48 ± 4.7 mm, bei den Kontrollpersonen von 15.10 ± 3.87 mm. Dieser Unterschied ist auf dem 5% Niveau signifikant.

Desgleichen ergab sich ein signifikanter Unterschied in der Weite des III. Ventrikels, die bei den TD-Patienten 7.66 ± 2.29 mm betrug, bei der Kontrollgruppe 6.34 ± 2.14 mm.

Weiter wurde bei der Bestimmung der Fläche des linken Caput Nuclei Caudati für die TD-Patienten ein Mittelwert von 87.55 ± 30.31 mm^2, für die Kontrollen 105 ± 39.02 mm^2 gefunden; die entsprechenden Werte für das rechte Caput Nuclei Caudati betrugen 86.31 ± 27.14 mm^2 (TD) bzw. 101.90 ± 32.42 mm^2 (C).

Beide Unterschiede sind auf dem 5% Niveau signifikant.

Der Vergleich der Flächen des Nucleus Lentiformis zeigte ebenfalls signifikante Unterschiede (und zwar auf den 1% Niveau) zwischen TD-Patienten und Kontrollen. Die Mittelwerte der entsprechenden Flächen lagen links bei den TD-Patienten bei 219.45 ± 61.26 mm^2 und bei den Kontrollpersonen bei 264.86 ± 69.94 mm^2 und rechts bei den TD-Patienten bei 223.79 ± 68.02 mm^2 und bei den Kontrollpersonen bei 283.52 ± 77,74 mm^2.

Das Verhältnis zwischen maximaler Weite der Vorderhörner unterschied sich zwar auch (1.93 für TD bzw. 2.16 für C), war jedoch nicht signifikant.

Der Ventrikelindix und der Cella-Media-Index war bei beiden Gruppen nahezu identisch (1.45/ 1.45 bzw. 5.12/ 5.2).

Die Zahl der sichtbaren Sulci betrug bei den TD-Patienten im Mittel 14.86 $\pm$ 5.94 mm, bei den Kontrollen 13.59 $\pm$ 5.5 mm. Dieser Unterschied war nicht signifikant.

Ferner wurden Korrelationen zwischen der klinischen Symptomatik (gemessen am AIMS-Score) und dem minimalen Abstand beider Nuclei Caudati, der Weite des III. Ventrikels sowie der Flächen des Nucleus Caudatus resp. des Nucleus Lentiformis berechnet. Der Korrelationskoeffizient betrug 0.14, resp. 0.18, resp. 0.17, resp. 0.23 und war in keinem Fall signifikant.

Eine Beziehung zwischen der Dauer der Neuroleptika-Behandlung und dem minimalen Abstand beider Caput Nuclei Caudati sowie der Fläche des Nucleus Lentiformis bestand bei Anwendung dieses Verfahrens ebenfalls nicht (Korrelationskoeffizient: 0.12 bzw. 0.06).

V. Diskussion

Die TD ist ein Syndrom von größter klinischer und theoretischer Bedeutung. Im Gegensatz zum neuroleptisch induzierten Parkinsonoid, das dem klinischen Bild des M. Parkinson ähnelt, sieht man nach prolongierter Neuroleptika-Medikation ein Syndrom, das der Chorea-Huntington klinisch verwandt erscheint. Infolgedessen wurde versucht, ähnliche morphologische, neuropathologische und biochemische Mechanismen nachzuweisen.

Gelenberg (1976) studierte computertomographisch acht Fälle von TD, allerdings eher mit einer qualitativen als quantitativen Methodik. Er fand an Hand seines Materials keine offensichtlichen strukturellen Auffälligkeiten. Dies kontrastiert zu neuropathologischen Befunden von Gross und Kaltenbäck (1970), die bei drei Patienten eine deutliche Atrophie im Nucleus Caudatus zeigen konnten.

Diese Ergebnisse werden von Jellinger (1977), der 28 Gehirne von langzeitbehandelten Patienten - davon 14 mit TD - untersuchte, bestätigt. Er fand in beiden Gruppen histologische Veränderungen (vermehrte Satellitose und Gliose im N. Caudatus), die bei der TD-Gruppe deutlich höher (57%) als bei der Vergleichsgruppe (37.5%) war.

Famuyiwa und Mitarbeiter (1979) fanden bei einer qualitativen Einschätzung von CT-Scans bei TD-Patienten mehr innere Atrophie-Zeichen als bei Kontrollpatienten. Interessant war, daß sie daneben bei der ersten Gruppe mehr Demenz-Zeichen feststellen konnten. Dieses Ergebnis können wir aufgrund unserer Auswertung des Benton-Testes bestätigen.

Jeste et al. (1980) untersuchten 12 TD-Patienten und altersgematchte Kontrollpatienten. Sie haben verschiedene Standardgrößen gemessen und fanden bei den TD-Patienten ein - gegenüber den Kontrollen - geringeres Verhältnis zwischen dem weitesten Abstand der Vorderhörner und dem geringsten Abstand bei den Nuclei Caudati. Der Unterschied, der allerdings nicht signifikant war, deutete morphologisch auf Strukturveränderungen hin, wie sie von Neophytides et al. (1979) bei Chorea-Huntington-Patienten gesehen wurden.

An Hand unserer Untersuchungen von 29 TD-Patienten fanden sich signifikante Unterschiede gegenüber den Kontrollpatienten:

1. beim kürzesten Abstand beider Vorderhörner,
2. in der Weite des III. Ventrikels,
3. bei der planimetrischen Bestimmung der Fläche des Caput Nuclei Caudati und

4. bei der planimetrischen Bestimmung der Fläche des Nucleus Lentiformis.

Die planimetrischen Messungen zeigten diese signifikanten Ergebnisse für beide Hemisphären.

Was die Flächenmessungen anbetrifft, sind einige methodische Einwände nicht von der Hand zu weisen. Es ergaben sich Schwierigkeiten bei der Abgrenzung der Kerngebiete, insbesondere bei der Erfassung des Linsenkernes (N. Lentiformis). Auch wurden sicher nicht immer völlig identische Schichten vermessen. Die Meßunterschiede (teilweise bis 100%) zeigen dies deutlich. Es wurden dennoch statistisch signifikante Mittelwertsunterschiede gefunden; dies beweist, daß sich bei genügender Zahl von Patienten und Kontrollpersonen Meßungenauigkeiten herausmitteln und bestätigt unser methodisches Vorgehen: Wenn subkortikale Atrophien bestehen, müssen sich diese eher bei zweidimensionalen (Flächen) als bei eindimensionalen (Abständen) Messungen zeigen.

Unsere Befunde lassen sich dahingehend interpretieren, daß bei Patienten mit TD strukturelle Veränderungen in den Basalganglien vermutet werden können. Das Basalgangliensystem ist ein integraler Bestandteil des motorischen Systems. Strukturelle bzw. morphologische Veränderungen führen experimentell zu einer Reihe von Bewegungsstörungen, teils

- seltener - vom hypokinetischen, teils - und weitaus häufiger - vom hyperkinetischen Typ.

Daß wir - im Gegensatz zu anderen Autoren - signifikante Ergebnisse gefunden haben, führen wir auf die vergleichsweise hohe Zahl der Untersuchungspersonen sowie auf die systematische Auswahl des Patientengutes zurück. Da die Auswertungen ohne Kenntnis der Zugehörigkeit zur TD- bzw. Vergleichsgruppe durchgeführt worden sind, lassen sich systematische Fehler weitgehend ausschließen.

Es stellt sich allerdings die Frage, ob die gefundene strukturelle Veränderung bei den TD-Patienten Folge der Langzeitneuroleptika darstellen. Zu dieser Fragestellung haben wir eine Korrelation zwischen der Neuroleptika-Behandlung (Dauer in Jahren) und den strukturellen Veränderungen berechnet, die keinerlei Beziehungen ergab. Es ist daher eher zu vermuten, daß strukturelle Veränderungen die Basis für das Auftreten dyskinetischer Phänomene darstellen und sie nicht direkte Folge der Langzeitmedikation sind. Dieses Ergebnis deckt sich auch mit klinischen Beobachtungen der akuten Nebenwirkungen (Parkinsonoid) bei Neuroleptikamedikation: Cerebral vorgeschädigte

Patienten (anamnestisch, computertomographisch, elektroenzephalographisch erfaßt) zeigen meist eine deutlich erhöhte Inzidenzrate solcher Störungen. Perris und Mitarbeiter (1979) konnten dies auch zeigen. Sie fanden unter TD-Patienten eine erheblich höhere Zahl von anamnestisch und apparativ (CT-Scan, EEG) gesicherten Vorschädigungen des Gehirns, ein Befund, der ebenfalls von Edwards (1970) erhoben wurde.

In diesem Zusammenhang dürften auch Untersuchungsergebnisse, nach denen eine höhere TD-Rate bei Patienten mit stärkeren, frühen motorischen Störungen nach Neuroleptika-Gabe gesehen wurden, ihre Erklärung finden.

Wie aus Abbildung 4 zu ersehen ist, sind die Übergänge zwischen "normal" und "pathologisch" fließend, und es gibt eine starke Überschneidung, so daß für den Einzelfall im allgemeinen keine Aussage einer Basalganglien-Schädigung gemacht werden kann. Hierfür spricht, daß keine Korrelation zwischen klinischem Befund (gemessen als AIMS-Score) und CT-Maßen für eine innere Erweiterung (CC, III. V., Flächen des N. Caudatus resp. N. Lentiformis) gefunden werden konnte. Mit weiteren Untersuchungen - eventuell mit verfeinerten Methoden sollte eruiert werden, ob es sich bei den strukturellen Veränderungen um ein eher globales Phänomen handelt oder ob diskrete Unterstrukturen des Basalgangliensystems vorgeschädigt sind.

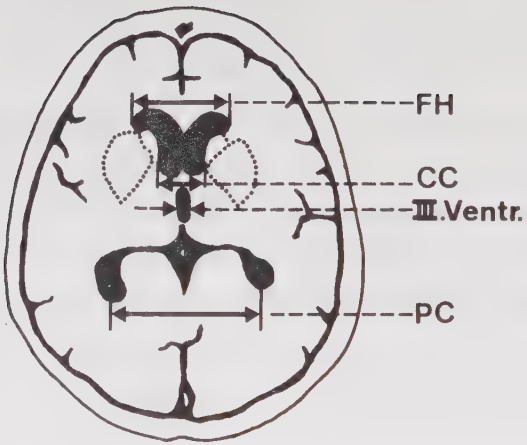

Abb. 1. Vermessene Strukturen: FH: Bifrontale Distanz; CC: Bicaudatum-Distanz; PC: Abstand der Plexus choroidei; punktiert: Caput Nuclei caudati, Nucleus lentiformis.

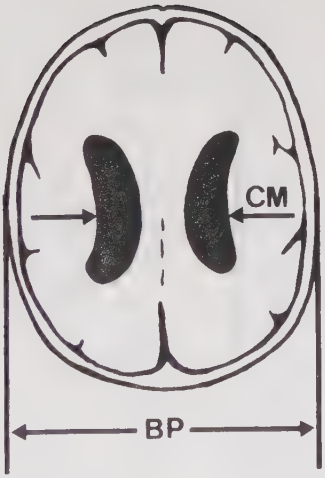

Abb. 2. Vermessene Strukturen: CM: Abstand der Seitenventrikel im Cella-Media-Bereich; BP: Biparietaler Durchmesser.

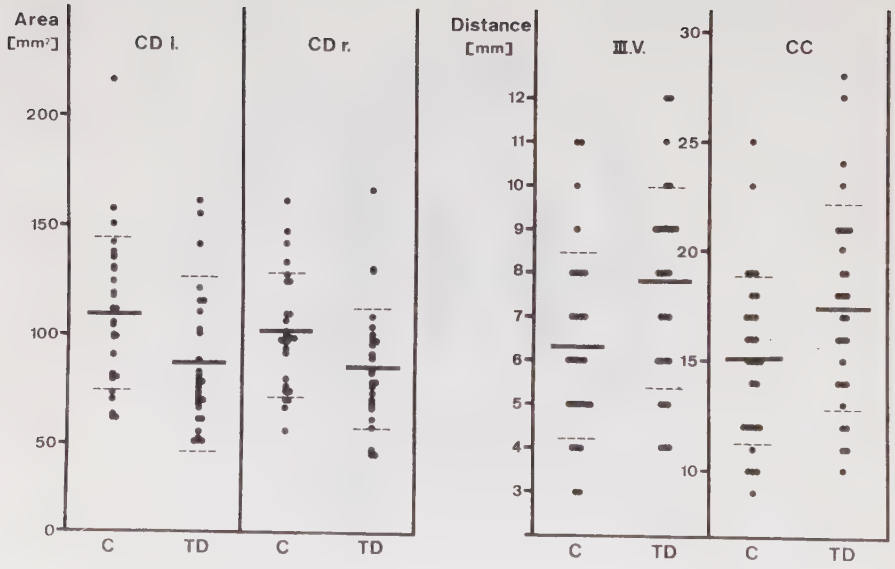

Abb. 3. Meßergebnisse: CD l.,r.: Fläche des Caput Nuclei Caudati (links, rechts); CC: Bicaudatum-Distanz; C: Kontrollpatienten; TD: Patienten mit Tardiver Dyskinesie. (Weitere Erklärung siehe Text.)

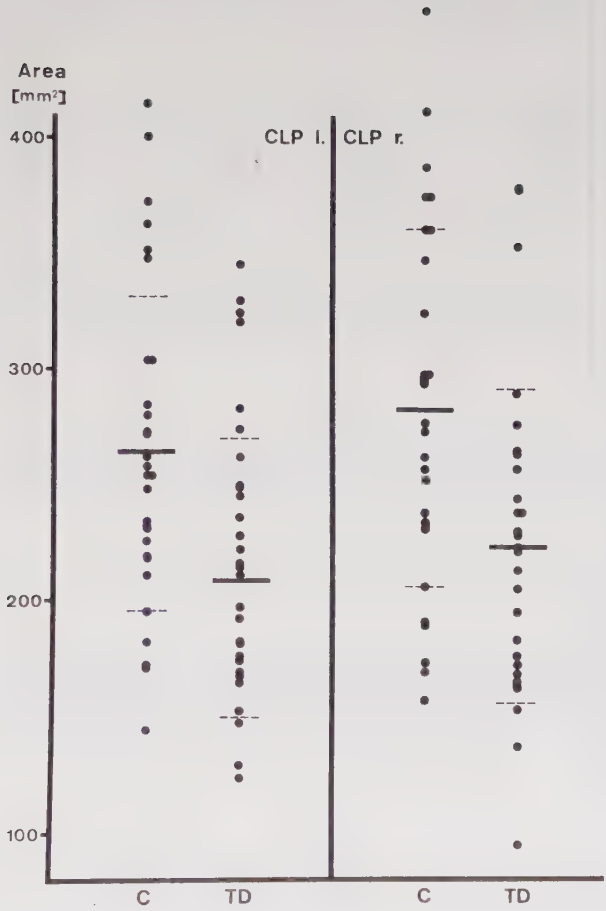

Abb. 4. Vermessene Strukturen: CLP l.,r.: Fläche des Nucleus Lentiformis (links, rechts). Mittelwerte und Standardabweichung. (Weitere Erläuterung siehe Text.)

Tab. 1 Patienten mit TD

Init.	Alter	Sex	Diagnose nach ICD 9. Revis.	NL. Behand.	BLM	Extr.	AIMS Score
K.M.	77	w.	295.6	26 J.	BLM	l. Hand	19
K.S.	63	w.	295.6	26 J.	BLM	-	15
P.K.	59	m.	295.6	24 J.	BLM	-	16
S.B.	72	m.	295.6	13 J.	BL	r. Hand	23
G.J.	52	m.	295.7	24 J.	BL	bd.Füße	21
S.H.	56	m.	295.6	23 J.	LM	-	17
M.K.	75	w.	295.6	12 J.	BLM	r. Hand	26
G.B.	59	w.	295.6	25 J.	BLM	-	14
L.G.	69	w.	295.7	22 J.	BLM	bd.Hände	19
B.E.	54	w.	295.6	26 J.	BLM	-	12
R.K.	60	w.	297.0	19 J.	BLM	-	19
H.G.	50	w.	295.6	17 J.	BLM	r. Hand	24
E.F.	80	w.	295.6	24 J.	BLM	-	12
S.M.	57	w.	295.6	23 J.	LM	l. Hand	19
M.C.	5[illegible]	w.	295.6	25 J.	BL	-	14

Tab. 1 Patienten mit TD (Fortsetzung)

Init.	Alter	Sex	Diagnose nach ICD 9. Revis.	NL. Behand	BLM	Extr.	AIMS Score
H.H.	75	w.	295.6	26 J.	BLM	Rumpf	17
S.G.	74	m.	295.6	18 J.	BLM	-	13
F.A.	79	w.	295.6	26 J.	BLM	-	22
H.F.	74	w.	297.0	16 J.	BLM	-	18
S.T.	50	w.	295.6	24 J.	BLM	r. Hand	17
E.T.	75	w.	295.7	25 J.	BLM	r. Hand	22
M.C.	65	w.	295.6	24 J.	BLM	-	11
M.H.	61	w.	295.6	17 J.	BLM	r. Fuß	19
Z.L.	51	w.	295. 6	18 J.	BLM	-	11
B.H.	58	m.	295.6	25 J.	BLM	-	10
N.A.	72	w.	295.6	24 J.	BLM	-	21
P.H.	77	w.	297.0	16 J.	LM	r. Hand	20
M.H.	78	w.	295.6	12 J.	BLM	r. Hand	17
H.L.	72	w.	297.0	24 J.	L	bd. Füße	15
Mittelwert	65.8			21.39			
Standard-abweichung	±10			±4.6			

Tab. 2 Gemessene Werte bei Patienten mit TD

Init.	FH	CC	PC	III.V.	CM	BP	38	CDar. re	CDar. li	CLPar. re	CLPar li
K.M.	38	16	53	8	24	141	12	71	80	276	261
K.S.	32	19	45	6	28	125	11	69	71	176	174
P.K.	34	12	56	4	22	136	5	130	116	290	274
S.B.	37	18	59	9	24	154	16	90	103	230	330
G.J.	31	23	41	11	34	133	15	79	111	229	182
S.H.	34	11	43	8	21	143	8	131	142	378	325
M.K.	43	27	57	10	28	149	21	101	79	221	249
G.B.	29	18	47	5	22	132	18	99	116	213	236
L.G.	36	18	51	7	28	140	18	98	67	354	346
B.E.	13	13	59	4	28	139	9	167	162	224	283
R.K.	35	16	56	9	25	148	12	98	122	379	321
H.G.	26	12	47	8	23	141	11	104	156	195	197
E.F.	42	19	54	9	41	143	22	79	62	238	228
S.M.	28	15	42	6	24	139	22	47	52	223	211
M.C.	34	14	39	6	19	135	11	83	71	263	245

Tab. 2 Gemessene Werte bei Patienten mit TD (Fortsetzung)

Init	FH	CC	PC	III.V.	CM	BP	3B	CDar. re	CDar. li	CLPar. re	CLPar. li
H.H.	40	21	38	6	36	137	24	96	89	265	250
S.G.	29	21	42	5	23	146	12	84	78	228	216
F.A.	35	16	44	9	29	130	22	62	56	163	152
H.F.	37	21	47	9	31	137	27	91	82	257	222
S.T.	33	11	40	7	23	137	6	92	84	238	214
E.T.	32	17	51	12	33	138	21	48	52	95	123
M.C.	35	12	48	5	26	132	10	97	90	206	218
M.H.	43	28	60	10	31	140	18	68	77	153	169
Z.L.	33	10	48	8	22	133	10	74	69	205	192
B.H.	33	14	46	5	23	141	10	109	101	172	164
N.A.	39	24	52	9	26	135	15	46	52	158	167
P.H.	28	14	54	7	37	128	22	67	72	165	181
M.H.	26	17	42	12	30	132	16	77	74	137	129
H.L.	42	21	43	4	34	144	7	46	53	162	147
Mittelwert	33.66	17.48	48.52	7.66	22.03	138.48	14.86	84.97	86.95	223.79	219.45
Standard-abweichung	±6.26	±4.67	±6.78	±2.29	±5.78	±6.38	±5.94	±27.56	±39.98	±68.02	±61.27

Tab. 3 Gemessene Werte bei Vergleichspersonen

Init.	FH	CC	PC	III.V.	CM	BP	3B	CDar. re	CDar. li	CLPar. re	CLPar. li
W.A.	33	15	45	6	22	136	17	110	99	297	254
S.C.	35	17	43	7	25	139	13	80	112	455	415
C.E.	40	25	61	11	27	155	12	107	118	348	373
K.F.	27	18	45	11	27	135	20	101	119	361	273
S.K.	31	10	38	3	16	139	5	99	82	277	232
S.F.	34	23	58	8	32	143	22	110	125	325	280
B.E.	24-	9	53	4	32	138	11	99	112	298	304
S.K.	27	17	48	8	32	138	25	74	104	231	226
D.M.	29	12	40	7	25	131	17	99	117	234	211
F.D.	42	19	48	10	32	137	22	134	142	375	304
H.M.	39	17	46	6	25	130	8	102	138	298	271
R.E.	34	19	48	4	24	139	14	125	131	361	352
B.J.	28	12	40	5	24	131	20	75	81	295	258
K.G.	33	15	50	7	21	132	19	148	151	388	401
D.K.	34	16	40	5	26	136	10	98	100	375	363

Tab. 3 Gemessene Werte bei Vergleichspersonen (Fortsetzung)

Init.	FH	CC	PC	III.V.	CM	BP	3B	CDar. re	CDar. li	CLPar. re	CLPar. li
S.J.	32	10	49	8	21	135	19	98	106	412	348
K.E.	34	18	45	9	30	149	8	67	62	157	144
B.G.	28	11	46	4	21	127	6	142	136	294	285
B.E.	33	12	47	5	30	128	14	128	130	257	248
B.L.	36	15	35	6	25	140	17	142	137	238	231
J.G.	19	16	31	7	22	136	12	71	74	191	171
K.J.	34	21	51	9	25	140	10	58	62	183	176
B.H.	32	14	45	3	16	142	3	75	80	262	254
L.A.	41	16	48	6	33	137	13	162	158	252	234
D.J.	36	15	59	5	31	146	12	92	81	273	262
M.A.	34	19	52	8	36	136	14	77	71	173	182
B.R.	36	12	48	6	34	137	14	94	91	189	195
F.M.	29	10	57	5	27	137	8	57	62	169	172
G.A.	29	14	52	5	21	127	9	71	64	232	219
Mittelwert	32.55	15.10	47.14	6.34	26.31	136.83	13.59	101.17	109.41	283.55	264.86
Standard-abweichung	±5.06	±3.87	±6.88	±2.14	±5.20	±6.26	±5.50	±26.76	±34.74	±77.51	±69.94

Literatur

Carlsson, A.: Biochemical implications of Dopa-induced action on the central nervous system with particular reference to abnormal movements. In: L-Dopa and Parkinsonism, pp. 205-212 (Eds., A. Barbeau and F.H. Mc Dovell), F.A. Davis & Co., Philadelphia, 1970.

Christensen, E., Møller, J.E., Faurbye, A.: Neuropathological investigation of 28 brains from patients with dyskinesia.
Acta Psychiat. Scand. 46, 14-23, 1970.

Crane, G.E.: Persistent dyskinesia.
Brit. J. Psychiat. 122, 334-405, 1973.

Crane, G.E.: Factors predisposing to drug-induced neurologic effects. In: The Phenothiazines and Structurally Related Drugs.
Forrest, J.S., Carr, A., Usdin, E. (eds.),
269-279, 1974.

Degkwitz, R. u. Luxemburger, O.: Das terminale extrapyramidale Insuffizienz- bzw. Defektsyndrom infolge chronischer Anwendung von Neurolepticis.
Nervenarzt, 36, 173-175, 1965.

Degkwitz, R. et al.: Zum Problem der persistierenden extrapyramidalen Hyperkinesen nach langfristiger Anwendung von Neuroleptika.
Nervenarzt, 38, 170-174, 1967.

Edwards, H.: The significance of brain damage in persistent oral dyskinesia.
British Journal of Psychiatry, 116, 271-275, 1970.

Famuyiwa, O.O., Eccleston, D., Donaldson, A.A. and Garside, R.F.: Tardive Dyskinesia and Dementia.
Brit. J. Psychiat. 135, 500-504, 1979.

Gardos, G., Jonathon, O.C., La Brie, R.: The assessment of Tardive Dyskinesia.
Arch. Gen. Psychiatry, 34, 1206-1212, Oct. 1977.

Gelenberg, A.J.: Computered tomography in patients with tardive dyskinesia.
Am. J. Psychiat. 133, 578-579, 1976.

Gerlach, J., Thorsen, K.: The movement pattern of oral tardive dyskinesia in relation to anticholinergic treatment.
Int. Pharmacopsychiatry 11, 1-7, 1976.

Gianutsos, G. and Lal, H.: Alteration in the action of cholinergic and anticholinergic drugs after chronic halporidol; indirect evidence for cholinergic hyposensitivity.
Lif. Sci. 18. 515-520, 1976.

Gross, H., and Kaltenbäck, E.: Zur Neuropathologie der persistierenden choreiformen Hyperkinesen unter neuroleptischer Langzeittherapie.
Psihofarmakalogija (Zagreb), 2, 195-204, 1970.

Haddenbrock, S.: Hyperkinetische Dauersyndrome nach hochdosierter und Langstreckenbehandlung mit Neuroleptika. Aus: Kranz, H. und K. Heinrich (Hrsg), Begleitwirkung und Mißerfolg der psychiatrischen Pharmakotherapie; 1964.

Haddenbrock, S.: Zur Wirkungsweise und zur Frage zentralorganischer Spätschäden der neuroleptischen Dauerbehandlung.
Nervenarzt 37, 199-203, 1966.

Heinrich, K., Wegener, J. und Bender, H.J.: Späte extrapyramidale Hyperkinesen bei neuroleptischer Langzeittherapie.
Pharmakopsychiat. 1, 169-195, 1968.

Hippius, H. und Lange, J.: Zur Problematik der späten extrapyramidalen Hyperkinesen nach langfristiger neuroleptischer Therapie.
Arzneimittelforschung 20, 888-890, 1970.

Hunter, R., Blackwood, W., Smith, M.C., Cumings, J.N.: Neuropathological findings in three cases of persistent dyskinesia following phenothiazine medication.
J. Neurol. Sci. 7, 763-773, 1968.

Jellinger, K.: Neuropathologic findings after neuroleptic long-term therapy.
In: Neurotoxicology, edited by L. Roizin, H. Shiraki, and N. Grcević. Raven Press, New York, 1977.

Jeste, D.V., Wagner, R.L., Weinberger, D.R., Rieth, K.G. and Wyatt, R.J.: Evaluation of CT Scans in Tardive Dyskinesia.
Am. J. Psychiatry 137, 2, 247-248, 1980

Meese, W., Lanksch, W., Wende, S.: Cerebral atrophy and computerized tomography - aspects of a qualitative and quantitative analysis. In: Cranial Computerized Tomography, hrsg. von W. Lanksch, E. Kazner. Springer, Berlin, S. 222-232, 1976.

Neophytides, A.N., DiChiro, G., Barron, S.A. et al.: Computered axial tomography in Huntington's disease and persons at risk for Huntington's disease. In: Advances in Neurology, vol. 23. Edited by Chase, T.N., Wesler, N.S., Barbeau, A. New York, Raven Press, pp. 185-191, 1979.

Perris, C., Dimitrijevic, P., Jacobsson, L., Paulsson, P., Rapp, W., and Fröberg, H.: Tardive dyskinesia in psychiatric patients treated with neuroleptics. Brit. J. Psychiat. 135, 509-514, 1979.

Schönecker, M.: Beitrag zu der Mitteilung von Kuhlenkampff und Tarnow. Ein eigentümliches Syndrom im oralen Bereich bei Megaphen-Applikation.

Seeler, W. und Kulhanek, F. (Hrsg.): Späte extrapyramidale Hyperkinesen. Schwarzeck, München, 1980

Sethy, V.H.: Effects of chronic treatment with neuroleptics on striatal acetylcholine concentration. J. Neurochem.

Uhrbrand, L. and Faurbye, A.: Reversible and Irreversible Dyskinesia after Treatment with Perphenazine, Chlorpromazine, Reserpine and Electroconvulsive Therapy. Psychopharmacol. 1, 408-418, 1960

Villeneuve, A.: The rabbit syndrome: a peculiar extra-pyramidal reaction.

Canad. Pschiat. Ass. J. 17, 69-72, 1972.

Lebenslauf

Ich, Ioannis Themelis, wurde am 12. August 1948 als einziges Kind des Luftwaffenoffiziers Christos Themelis und seiner Ehefrau Zoe Themelis, geb. Papadopoulos in Thessaloniki (Griechenland) geboren.

Im Herbst 1954 wurde ich eingeschult und ab 1960 besuchte ich das Gymnasium in Thessaloniki, wo ich im September 1966 die Prüfungen des Griechischen Abiturs ablegte.

Im November 1967 begann ich mit dem Medizinstudium an der Aristoteles-Universität in Thessaloniki; dort bestand ich am 6. Mai 1976 das Medizinische Staatsexamen.

Im Juli 1976 wurde ich zur Ableistung des Grundwehrdienstes als Reserveleutnant (Sanitätswesen) einberufen. Bis November 1978 war ich als Arzt bei verschiedenen Einheiten tätig.

Von März 1979 bis Juli 1980 leistete ich meine Pflichtzeit als Landarzt in Katerini (Griechenland) ab.

Seit dem 15. August 1980 bin ich als Assitenzarzt am Psychiatrischen Landeskrankenhaus Rottenmünster (Rottweil) angestellt.

Mit der deutschen Sprache beschäftige ich mich seit drei Jahren; im Frühjahr 1980 habe ich für einen Monat das Goethe-Institut in Kochel am See (Bayern) besucht.